

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

06.4.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

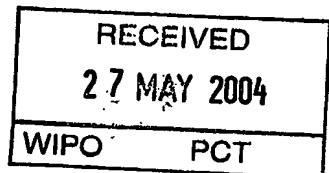
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 4月30日

出願番号  
Application Number: 特願2003-125016

[ST. 10/C]: [JP2003-125016]

出願人  
Applicant(s): 住友製薬株式会社



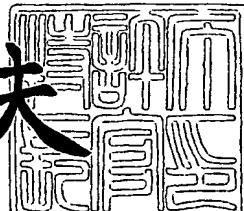
**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 5月14日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 133109

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D477/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式  
会社内

【氏名】 砂川 淳

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式  
会社内

【氏名】 佐々木 章

【特許出願人】

【識別番号】 000183370

【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100121588

【弁理士】

【氏名又は名称】 五十部 穂

【電話番号】 06-6466-5214

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 056546

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0205876

【プルーフの要否】 要

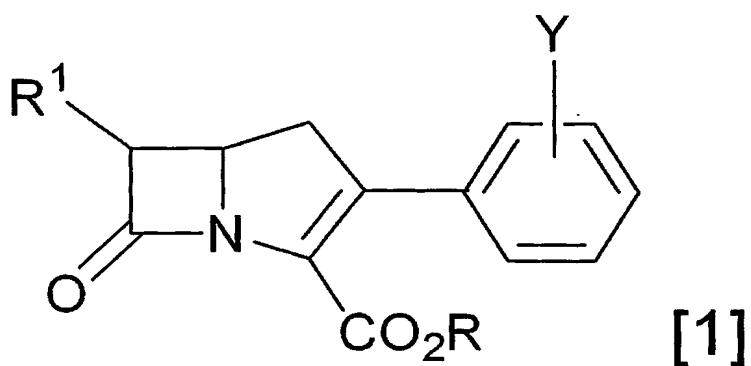
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規なカルバペネム化合物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式[1]：

【化1】



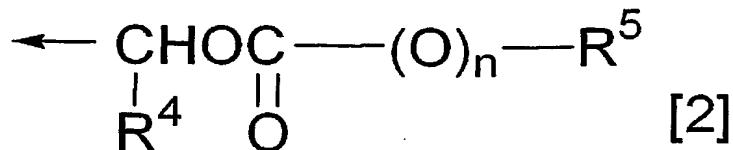
[式中、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>アルキルまたは水酸基により置換されたC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>アルキルを表す。Rは水素原子または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す。

YはC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、—(CH<sub>2</sub>)<sub>ma</sub>—O—CH<sub>3</sub>（式中、maは1～3を表す）、—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>ma</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>mb</sub>—CH<sub>3</sub>（式中、maは前記と同じ意味を表し、mbは0～3を表す）、トリフルオロメトキシ、ハロゲン原子、シアノもしくは—SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>（式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルを表すか、または、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を形成することもできる）を表わす。]

で表されるカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項2】 生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基が、式[2]：

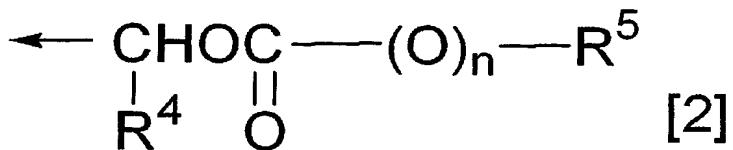
## 【化2】



[式中、R<sup>4</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルを表す。R<sup>5</sup>は置換されてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>3</sub>—C<sub>10</sub>シクロアルキルを表す。nは0または1を表す。]で表される基である請求項1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項3】 Rが、式[2]：

## 【化3】



[式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびnは請求項2における意味と同義である。]で表される基である請求項1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項4】 R<sup>1</sup>が1-ヒドロキシエチルである請求項1～3いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項5】 YがC<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、—(CH<sub>2</sub>)<sub>ma</sub>—O—CH<sub>3</sub>式中、maは1～3を表す)もしくは—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>ma</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>mb</sub>—CH<sub>3</sub>(式中、maは前記と同じ意味を表し、mbは0～3を表す)である請求項1～4記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項6】 YがC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、トリフルオロメトキシ、ハロゲン原子もしくはシアノである請求項1～4記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項7】 Yが—SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>(式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルを表すか、または、R<sup>2</sup>および

R<sub>3</sub>が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を形成することもできる)である請求項1～4記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項8】 Yがエトキシである請求項1～4記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項9】 Yが-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>である請求項1～4記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項10】 ベンゼン環上でYが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項1～9記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項11】 ベンゼン環上でYが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しパラ位で置換された、請求項1～9記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項12】 請求項1～11いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項13】 請求項1～11いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする抗菌剤。

【請求項14】 請求～11いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口医薬。

【請求項15】 請求項1～11いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口抗菌剤。

### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なカルバペネム化合物に関する。詳細には、母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの3位に、置換フェニルが直接置換したカルバペネム化合物に関する。更には、これらを有効成分として含有する抗菌

剤に関する。

### 【0002】

#### 【従来の技術】

これまで開発・上市されてきたカルバペネム化合物は、消化管からの吸収性が乏しく、そのため、臨床上はいずれも注射剤として主に静脈注射での使用が行われているにすぎなかった。しかし、臨床の場においては、患者の事情や治療目的等の点で、薬剤投与に関して、いくつかの投与経路を選択できることが望ましい。特に、経口抗菌剤は、注射剤と比較し患者への投与が容易で簡便であることもあり、患者の在宅治療と言う点で、より利便性が高く、臨床上の有用性は極めて高いものがある。とりわけ近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌（P R S P）や $\beta$ -ラクタマース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌（B L N A R）などペニシリン結合蛋白（P B P）変異にともない既存 $\beta$ -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有し、安全性に優れ、かつ経口投与が可能なカルバペネム化合物の開発が臨床上も強く望まれていたが、現在までに上市されたものは皆無である。従来、経口投与が可能なカルバペネム化合物として研究・開発されたものとしては、例えば三環性カルバペネム化合物が開示されている（例えば、特許文献1）。この化合物は炭素一炭素結合を介して縮環した側鎖部分をその構造的な特徴とし、経口吸収性を向上させるためにプロドラッグ化しているが、臨床の場での安全性などについてはいまだ不明である。それ以外には、例えば種々の $1\beta$ -メチルカルバペネム化合物が知られている（例えば、特許文献1、2、3、4、5、6、7、および非特許文献1）。これらはいずれも、化学的安定性ならびに生体内安定性の向上に寄与するとされる $1\beta$ -メチル基ならびにスルフィド結合を介した側鎖部分を有することを構造的特徴とし、経口吸収性を向上させるためにプロドラッグ化している。とりわけ特開平2-49783ならびに特開平8-53453に記載された化合物については臨床試験が行われているが、安全性などについてはいまだ不明である。

### 【0003】

一方で、側鎖構造として炭素一炭素結合を介したアリール環を有するカルバペ

ネム化合物は1980年代から知られている（例えば、特許文献8、9、10、11、非特許文献2、3）。例えば、特許文献8には母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの3位に、パラ-メトキシフェニル基が直接置換したカルバペネム化合物をはじめ多様な誘導体が、また非特許文献3には母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの3位に、パラ-ヒドロキシフェニル基が直接置換したカルバペネム誘導体などが開示されている。同様な化合物については、他にも多数の報告例があるものの、いずれも注射剤としての研究・開発が展開されているにとどまり、経口剤としての応用はなされていない。なお、特許文献11については、経口剤に関する特許出願である。

**【特許文献1】**

W092/03437

**【特許文献2】**

特開平2-49783

**【特許文献3】**

特開平8-53453

**【特許文献4】**

W098/34936

**【特許文献5】**

W099/57121

**【特許文献6】**

特開平4-279588

**【特許文献7】**

特開平2-223587

**【特許文献8】**

米国特許US4543257

**【特許文献9】**

米国特許US4775669

**【特許文献10】**

米国特許US5258509

【特許文献 1】

W002/053566

【非特許文献 1】

Antimicrobial Agents and Chemotherapy、Mar. 1999、p460-464

【非特許文献 2】

Tetrahedron、1983年、第39巻、p2531-2549

【非特許文献 3】

Journal of Medicinal Chemistry、1987年、第30巻、p871-880

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌（P R S P）や $\beta$ -ラクタマース非產生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌（B L N A R）などペニシリン結合蛋白（P B P）変異にともない既存 $\beta$ -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有すると共に経口吸収性の高いカルバペネム薬剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは種々の検討を行った結果、カルバペネム化合物の母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの3位に直接置換フェニルが導入された化合物が高い抗菌活性を示し、広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌（P R S P）や $\beta$ -ラクタマース非產生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌（B L N A R）などペニシリン結合蛋白（P B P）変異にともない既存 $\beta$ -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有することを見出した。また、2位のカルボキシル基に生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を導入した化合物が、経口投与において消化管か

らの吸収性に優れ、生体内で2位脱エステル体となり強力な抗菌活性を示すことを見出し、また、腎デヒドロペプチダーゼに対しても優れた耐性を有することを見出し、本発明を完成させるに到った。

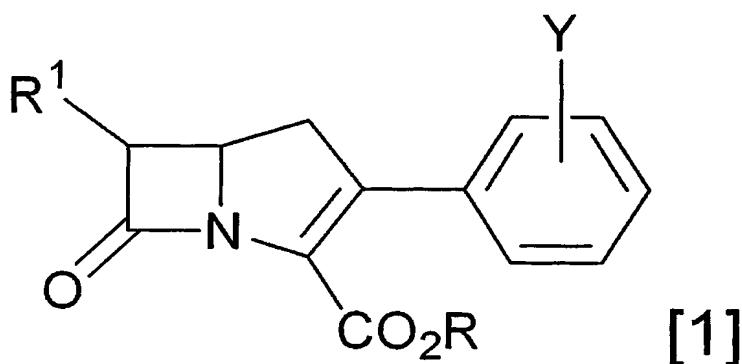
## 【0006】

すなわち本発明は、

(1) 式 [1] :

## 【0007】

## 【化4】



[式中、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>アルキルまたは水酸基により置換されたC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>アルキルを表す。Rは水素原子または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す。

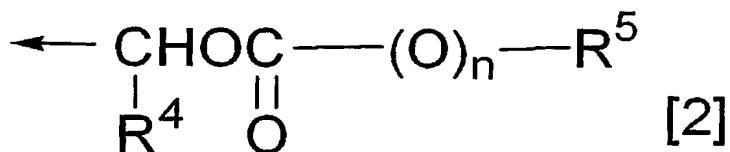
YはC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m a</sub>—O—CH<sub>3</sub>（式中、m aは1～3を表す）、—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>m a</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>m b</sub>—CH<sub>3</sub>（式中、m aは前記と同じ意味を表し、m bは0～3を表す）、トリフルオロメトキシ、ハロゲン原子、シアノもしくは—SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>（式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルを表すか、または、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を形成することもできる）を表わす。]

で表されるカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(2) 生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基が、式 [2] :

【0008】

【化5】

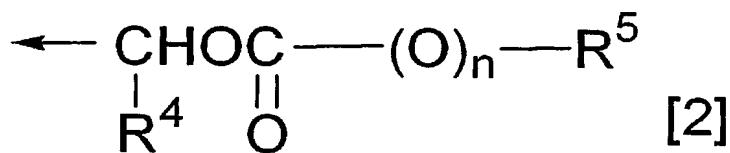


[式中、R<sup>4</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルを表す。R<sup>5</sup>は置換されてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>3</sub>—C<sub>10</sub>シクロアルキルを表す。nは0または1を表す。]で表される基である上記式1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(3) Rが、式[2]：

【0009】

【化6】



[式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびnは上記式5における意味と同義である。]で表される基である上記式1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(4) R<sup>1</sup>が1-ヒドロキシエチルである上記1～3いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(5) YがC<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m a</sub>—O—CH<sub>3</sub>（式中、m aは1～3を表す）もしくは—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>m a</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>m b</sub>—CH<sub>3</sub>（式中、m aは前記と同じ意味を表し、m bは0～3を表す）である上記式1～4記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(6) YがC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、トリフルオロメトキシ、ハロゲン原子もしくはシアノである上記式1～4記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(7) Yが—SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>（式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して水素

原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルを表すか、または、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を形成することもできる)である上記式1～4記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(8) Yがエトキシである上記式1～4記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(9) Yが-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>である上記式1～4記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(10) ベンゼン環上でYが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記式1～9記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(11) ベンゼン環上でYが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しパラ位で置換された、上記式1～9記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(12) 上記式1～11いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする医薬。

(13) 上記式1～11いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする抗菌剤。

(14) 上記式1～11いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口医薬。

(15) 上記式1～11いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口抗菌剤。

### 【0010】

#### 【発明の実施の形態】

本発明の第1態様は、上記のカルバペネム化合物に関するものである。次に本

明細書において言及される各種用語およびその好適な例について説明する。

#### 【0011】

R<sup>1</sup>における「C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>アルキル」としては、例えばメチル、エチル、n—プロピル、イソプロピル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～3のものが挙げられる。好適なものとしてはエチルあるいはイソプロピルが挙げられる。

#### 【0012】

R<sup>1</sup>における「水酸基により置換されたC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>アルキル」としては例えばヒドロキシメチル、1—ヒドロキシエチル、2—ヒドロキシエチル、1—ヒドロキシ—1—メチルエチル、1—ヒドロキシプロピル等の炭素数1～3のものが挙げられる。好適なものとしては1—ヒドロキシエチル、2—ヒドロキシエチルあるいは1—ヒドロキシ—1—メチルエチルが挙げられる。特に好適なものとしては1—ヒドロキシエチルが挙げられる。

#### 【0013】

Yにおける「C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル」としては、例えばメチル、エチル、n—プロピル、イソプロピル、n—ブチル、イソブチル、tert—ブチルが挙げられる。好適なものとしては例えばメチル、エチル、n—プロピル、イソプロピルが挙げられる。特に好適なものとしてはメチルあるいはエチルが挙げられる。

#### 【0014】

Yにおける「C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ」としては、例えばエトキシ、n—プロポキシ、イソプロポキシ、n—ブトキシ、イソブトキシ、sec—ブトキシ、tert—ブトキシが挙げられる。好適なものとしては例えばエトキシ、n—プロポキシ、イソプロポキシが挙げられる。特に好適なものとしてはエトキシが挙げられる。

#### 【0015】

Yにおける「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられ、好適なものとしては、フッ素原子、塩素原子が挙げられる。特に好適なものとしては、フッ素原子が挙げられる。

#### 【0016】

Yが—SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>（式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいもしくは、環内に

ヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、置換されていてもよいもしくは、環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキルを表すか、または、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を形成することもできる)である場合の「低級アルキル」としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルが挙げられる。好適なものとしては例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルが挙げられる。特に好適なものとしてはメチルあるいはエチルが挙げられる。

### 【0017】

「置換されていてもよいアリール」の「アリール」としては例えば、フェニル、ナフチルが挙げられる。特に好適なものとしてはフェニルが挙げられる。

「置換されていてもよいヘテロアリール」の「ヘテロアリール」としては例えば、ピリジル、ピリミジル、ピリダジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリル、イソキナゾリル等の窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の単環式もしくは縮合多環式芳香環が挙げられる。好適なものとしてはピリジル、ピリミジル、ピリダジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルあるいはトリアゾリルが挙げられる。特に好適なものとしてはピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルあるいはチアゾリルが挙げられる。

### 【0018】

「置換されていてもよいアラルキル」の「アラルキル」としては例えば、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチルが挙げられ、好ましくはベンジル、フェニルエチルが挙げられる。

「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の「ヘテロアリールアルキル」としては例えば、ピリジルメチル、ピリミジルメチル、ピリダジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサ

ゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、トリアゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチアゾリルメチル、キナゾリルメチル、イソキナゾリルメチル等の窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の单環式もしくは縮合多環式芳香環と炭素数1～3のアルキレン鎖との組み合わせから成るものが挙げられる。好適なものとしてはピリジルメチル、ピリミジルメチル、ピリダジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチルあるいはトリアゾリルメチルが挙げられる。特に好適なものとしてはピリジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチルあるいはチアゾリルメチルが挙げられる。

### 【0019】

$R^2$ および $R^3$ が一緒になって窒素原子と共に形成する「3ないし7員のヘテロ環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、テトラヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ヘキサヒドロジアゼピン等の1または2個の窒素原子、0または1個の硫黄原子および0または1個の酸素原子を有する飽和または不飽和の3ないし7員のヘテロ環が挙げられる。好適なものとしてはアゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリンあるいはチオモルホリンが挙げられる。特に好適なものとしてはアゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、チアゾリン、チアゾリジンあるいはモルホリンが挙げられる。

### 【0020】

$R^2$ および $R^3$ における置換基としては、例えば水酸基、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $C_1-C_6$ アルキルチオ、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニル、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_2-C_7$ アルキルオキシカルボニル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、カルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、一級アミノ、二級アミ

ノもしくは三級アミノ等が挙げられる。これらの置換基は適当な保護基により保護されていてもよい。置換位置は化学的に可能な位置であれば制限はなく、一箇所あるいは複数箇所の置換が可能である。

#### 【0021】

「C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-ブロポキシ、イソプロポキシ、n-ブロトキシ、イソブロトキシ、tert-ブロトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～6のものが挙げられる。好適なものとしてはメトキシ、エトキシ、n-ブロポキシ、イソブロポキシ等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～3のものが挙げられる。特に好適なものとしてはメトキシあるいはエトキシが挙げられる。

#### 【0022】

「C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルチオ」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、n-ブロピルチオ、イソブロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～6のものが挙げられる。好適なものとしてはメチルチオ、エチルチオ、n-ブロピルチオ、イソブロピルチオ等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～3のものが挙げられる。特に好適なものとしてはメチルチオあるいはエチルチオが挙げられる。

#### 【0023】

「C<sub>2</sub>—C<sub>7</sub>アルキルカルボニル」としては、例えばアセチル、プロピオニル、n-ブロピルカルボニル、イソブロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状のC<sub>2</sub>—C<sub>7</sub>アルキルカルボニルが挙げられる。好適なものとしてはアセチル、プロピオニル、n-ブロピルカルボニル、イソブロピルカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数2～4のものが挙げられる。特に好適なものとしてはアセチルあるいはプロピオニルが挙げられる。

#### 【0024】

「C<sub>2</sub>—C<sub>7</sub>アルキルカルボニルオキシ」としては、例えばアセチルオキシ、

プロピオニルオキシ、n-プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、n-ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ、n-ペンチルカルボニルオキシ、n-ヘキシルカルボニルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状のC<sub>2</sub>—C<sub>7</sub>アルキルカルボニルオキシが挙げられる。好適なものとしてはアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、n-プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数2～4のものが挙げられる。特に好適なものとしてはアセチルオキシあるいはプロピオニルオキシが挙げられる。

「C<sub>2</sub>—C<sub>7</sub>アルキルオキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状のC<sub>2</sub>—C<sub>7</sub>アルキルオキシカルボニルが挙げられる。好適なものとしてはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数2～4のものが挙げられる。特に好適なものとしてはメトキシカルボニルあるいはエトキシカルボニルが挙げられる。

「C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3～7のものが挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられ、好適なものとしては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>において好適なものとしては水素原子、置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキルが挙げられる。特に好適なものとしては水素原子、置換されていてもよいメチル、置換されていてもよいエチル、環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキルが挙げられる。

Yにおけるmaは1～3を表すが、好ましくは1、2を表す。

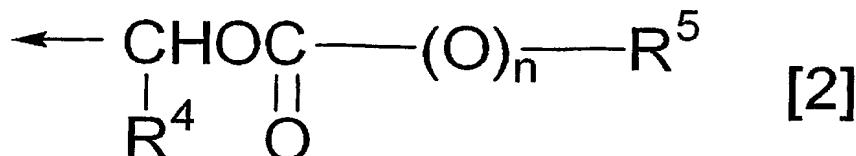
Yにおけるmbは0～3を表すが、好ましくは0、1を表す。

### 【0025】

「生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基」としては、生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する限りいかなるものも含み、プロドラッグと総称される化合物群に誘導する際に使用される基が挙げられる。好ましい基としては、式[2]：

### 【0026】

#### 【化7】



[式中、R<sup>4</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルを表す。R<sup>5</sup>は置換されてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、置換されてもよいC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルを表す。nは0または1を表す。]で表される基が挙げられる。R<sup>4</sup>における「C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル」としては、例えは、メチル、エチル、n-プロピル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖または分枝鎖状の炭素数1～6のものが挙げられる。好ましくは、メチルが上げられる。R<sup>5</sup>における「C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル」としては、例えは、メチル、エチル、n-プロピル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等の直鎖または分枝鎖状の炭素数1～10のものが挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。R<sup>5</sup>における「C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル」としては、例えは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル等が挙げられる。好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

R<sup>5</sup>における「置換されてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル」、「置換されてもよいC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル」の置換基としては、例えは、メチル、エチル、n

—プロピル、イソブチル、tert—ブチル、n—ペンチル、n—ヘキシル等の直鎖または分枝鎖状の炭素数1～6のアルキルが挙げられる。好ましくは、メチル、エチルが上げられる。具体的には、ピバロイルオキシメチル、アセチルオキシメチル、シクロヘキシルアセチルオキシメチル、1-メチルシクロヘキシルカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシ-1-エチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチル等が挙げられ、特に好適なものとしては、ピバロイルオキシメチルが挙げられる。また、「生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基」の他の例として、メチル、エチル等のC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、およびメトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-メトキシエトキシメチル等のC<sub>2</sub>—C<sub>12</sub>アルキルオキシアルキル、フタリジル、さらに(2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、(5-t-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル等を挙げることができ、特に好適なものとしては、フタリジルおよび(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチルを挙げができる。

### 【0027】

カルボキシルの保護基としては通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えばメチル、エチル、イソプロピル、tert—ブチル等の直鎖状または分枝鎖状のC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、例えば2-ヨウ化エチル、2, 2, 2-トリクロロエチル等のC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>ハロゲノアルキル、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、イソブトキシメチル等のC<sub>2</sub>—C<sub>7</sub>アルキルオキシメチル、例えばアセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル等のC<sub>2</sub>—C<sub>7</sub>アルキルカルボニルオキシメチル、例えば1-エトキシカルボニルオキシエチル等のC<sub>4</sub>—C<sub>11</sub>1-アルキルオキシカルボニルオキシエチル、例えばベンジル、p-メトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル等のアラルキル基、例えばアリル、3-メチルアリル等のC<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>アルケニル、ベンズヒドリル、フタリジル、(2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキ

ソール-4-イル) メチル、(5-t-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチル、(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチル等が挙げられる。

### 【0028】

水酸基の保護基、アミノ基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えば、tert-ブトキシカルボニル等のC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルオキシカルボニル、例えば2-ヨウ化エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等の炭素数1～5のハロゲノアルキルオキシカルボニル、例えばアリルオキシカルボニル等の置換または無置換のC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルケニルオキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル等のアラルキルオキシカルボニル、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等のトリアルキルシリル等が挙げられる。さらに生体内で加水分解されて水酸基および/またはアミノ基を再生する各種保護基を用いることも可能であって、好適には例えば、(5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オン-4-イル) メトキシカルボニル等が挙げられる。

### 【0029】

本発明のカルバペネム化合物の医薬品として許容される塩は、例えば常用の無毒性塩が挙げられる。その塩としては、例えば分子内に存在するカルボキシル基における塩として例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム等の無機性塩基塩、例えばトリエチルアンモニウム、ピリジニウム、ジイソプロピルアンモニウム等の有機性塩基塩が挙げられ、また、分子内に存在する塩基性基における塩として例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸塩、例えばギ酸、酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸塩等が挙げられる。

### 【0030】

本発明のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

本発明の第2の態様は、本発明のカルバペネム化合物を有効成分とする医薬に関する。

本発明のカルバペネム化合物は、高い抗菌活性と共に優れた経口吸收性を示し、さらには優れたDHP-Iに対する安定性を示すことから、臨床上優れた抗菌剤、特に経口投与抗菌剤となり得ることが示された。

本発明のカルバペネム化合物はスタフィロコッカス・オウレウス、スタフィロコッカス・エピデルミディス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニア、エンテロコッカス・フェカーリスなどのグラム陽性菌、大腸菌、プロテウス属菌、クレブシエラ・ニューモニア、ヘモフィルス・インフルエンザ、淋菌、ブランハメラ菌などのグラム陰性菌を包含する広範囲な病原菌に対し抗菌活性を有する。特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）や $\beta$ -ラクタマース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）などペニシリン結合蛋白（PBPs）変異にともない既存 $\beta$ -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有することを見出した。

腎酵素であるデヒドロペプチダーゼ-I（DHP-I）は天然由来のカルバペネム化合物を容易に分解することが知られているが、カルバペネム類である本発明化合物はDHP-Iに対し安定なものもあり単剤での使用が可能であるが、もし必要である場合にはDHP-I阻害剤との併用も可能である。

### 【0031】

本発明のカルバペネム化合物を細菌感染症を治療する抗菌剤として用いるための投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤等による経口投与、または例えば静脈内注射、筋肉内注射、直腸投与等による非経口投与等が挙げられる。

前記の適当な投与剤型は、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤などに活性化合物を配合することにより、従来公知の技術を使用して製造することができる。注射剤型で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤などを添加することもできる。

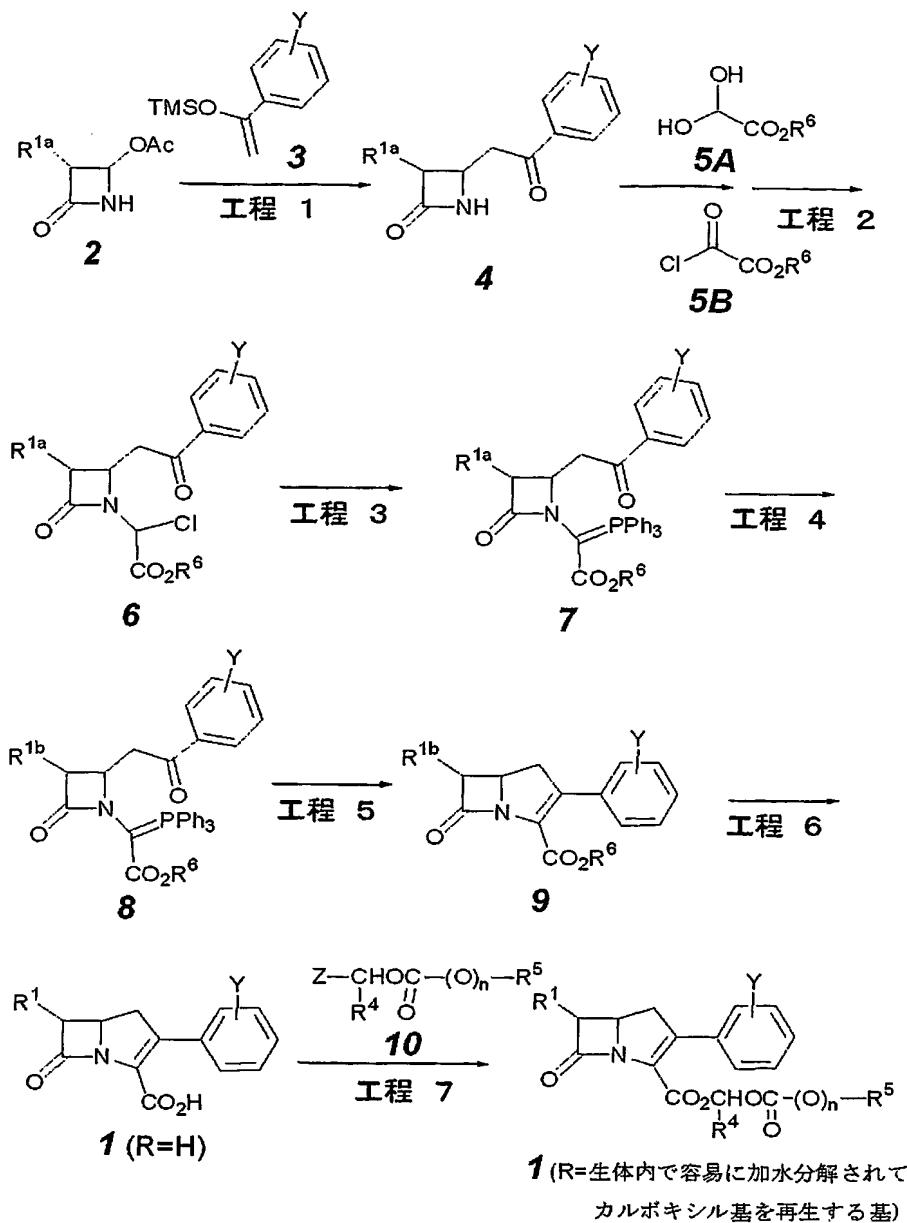
投与量は症状、年齢、体重、投与形態、投与回数等によって異なるが、通常は成人に対し、一日100～3000mgを一回または数回に分けて投与する。必要に応じて減量あるいは增量することができる。

### 【0032】

本発明のカルバペネム化合物は種々の公知方法(Tetrahedron, 39, 2531-2549 (1983)、Tetrahedron Letters, 31, 2853-2856(1990), ibid. 34, 3211-3214(1993)、ibid. 36, 4563-4566 (1995)、特公平4-40357、WO 02/053566等)により製造することができる。例えばその一例として以下に示す方法が挙げられる。

### 【0033】

【化 8】



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびYは前記と同じ意味を表し、R<sup>6</sup>はカルボキシル基の保護基を、R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>はそれぞれ炭素数1～3のアルキル基または保護された水酸基により置換された炭素数1～3のアルキルを表す。Zは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す。]

[0 0.3 4]

## 工程 1：化合物 4 の製法

化合物 2 と化合物 3 を酸触媒の存在下、不活性溶媒中で反応させることにより

得られる。酸触媒としては、例えば塩化亜鉛、臭化亜鉛、沃化亜鉛、四塩化スズ、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルエステル、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等が挙げられる。不活性溶媒としては塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、モノクロロベンゼン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等が挙げられる。反応温度は-78℃～+60℃の範囲で行われるが、-30℃～+40℃の範囲が好適である。

また、原料化合物3は公知方法（例えば、日本化学会編 新実験化学講座 第14巻 有機化合物の合成と反応 [II] (1977) (丸善株式会社)751頁～875頁や同会編 第4版 実験化学講座 第21巻 有機合成 [III] アルデヒド・ケトン・キノン (1991) (丸善株式会社) 149頁～353頁に記載の方法に準じて製造することができる。）で得られる各種アセトフェノン誘導体またはアセチルチオフェン誘導体をエノールエーテル化することにより得られる。

### 【0035】

#### 工程2：化合物6の製法

化合物4と化合物5Aとを脱水条件下、不活性溶媒中で加熱することにより相当するヘミアセタール体を得る。不活性溶媒としては塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、モノクロロベンゼン、ベンゼン、トルエン、キシレン等が挙げられる。反応温度は+50℃～+200℃の範囲で行われるが、+80℃～+150℃の範囲が好適である。また、公知方法（例えば、Journal of Organic Chemistry, 61, 7889-7894(1996)に記載の方法）に従って化合物4と化合物5Bとを塩基の存在下、不活性溶媒中で反応して得られるイミド体を引き続いて還元することにより相当するヘミアセタール体を得ることもできる。塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等が挙げられる。イミド化に用いられる不活性溶媒としては塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、モノクロロベンゼン等が挙げられる。イミド化の反応温度は-50℃～+50℃の範囲で行われるが、-30℃～+30℃の範囲が好適である。還元剤としては亜鉛が好適であり、その際の溶媒としては酢酸と塩化メチレン、酢酸と1,2-ジクロロエタン、酢酸とモノクロロベンゼン等の混合溶媒が好適である。還元の反応温度は-50℃～+50℃の範囲で行われるが、-30℃～+30℃の範囲が好適で

ある。

得られたヘミアセタール体を塩化チオニル、塩化オキザリル、オキシ塩化リン等の塩化剤を使用して化合物6を得る。クロル化反応はエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等の不活性溶媒中で、ルチジン、ピリジン、キノリン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の塩基の存在下で行う。反応温度は-78°C～+60°Cの範囲で行われるが、-30°C～40°Cの範囲が好適である。

### 【0036】

#### 工程3：化合物7の製法

化合物6をテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等の不活性溶媒中で、ルチジン、ピリジン、キノリン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の塩基の存在下でトリフェニルホスフィンを使用して化合物7を得る。反応温度は0°C～+100°Cの範囲で行われるが、+10°C～+70°Cの範囲が好適である。

### 【0037】

#### 工程4：化合物8の製法

必要に応じてR1aにおける水酸基の保護基の除去と引き続いての再保護反応を行う。保護基の除去ならびに導入方法はそれ自体公知の方法であり、例えばT. W. Greene, P. G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis; 第3版, Wiley, New York (1999年)あるいはP. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart (1994年)を参照することができる。

### 【0038】

#### 工程5：化合物9の製法

化合物8の閉環反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン等の不活性溶媒中で、反応温度+80°C～200°Cの範囲で行ない化合物9を得る。

### 【0039】

#### 工程6：カルバペネム化合物1(R=水素原子)の製法

化合物9のR<sup>6</sup>におけるカルボキシル基の保護基を除去することにより、またR<sup>1b</sup>が水酸基の保護基を有している場合は、その水酸基の保護基を除去することにより、カルバペネム化合物1を得ることができる。保護基の除去方法は、酸、塩基、還元剤等で処理するそれ自体公知の方法であり、例えばT. W. Greene, P. G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis; 第3版, Wiley, New York (1999年)あるいはP. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart (1994年)を参照することができる。

#### 【0040】

工程7：カルバペネム化合物1 (R=生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基)の製法

常法に従って、カルバペネム化合物1 (R=水素原子)に生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を導入することによって、カルバペネム化合物1 (R=生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基)を得ることができる。例えば、カルバペネム化合物1 (Rが水素原子である)またはそのカルボン酸塩に対して、必要に応じてジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基あるいは塩化トリエチルベンジルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム等の相間移動触媒の存在下に化合物10で表される各種ハライドを作用させてエステル化することにより、カルバペネム化合物1 (R=生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基)を得ることができる。反応溶媒は不活性なものであれば特に限定されないが、好適なものとしてジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホラミド、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン等を挙げることができる。カルボン酸塩としては、好適にはナトリウム塩あるいはカリウム塩等を挙げることができる。反応温度は-78℃～+100℃の範囲で行われるが、-20℃～+60℃の範囲が好適である。

#### 【0041】

以上の工程において、化合物5Aまたは5Bの段階でR<sup>6</sup>が生体内で加水分解さ

れてカルボキシル基を再生する基である原料を用いて、各工程を経て、カルバペネム化合物1(R=生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基)を直接製造することもできる。

#### 【0042】

以上の工程において反応終了後は通常の有機化学的手法により成績体を取り出すことができるが、水溶性の成績体については例えば反応混合物の液性を中性付近とした後、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、目的化合物の溶出する部分を分取し、凍結乾燥することにより反応成績体を得ることができる。

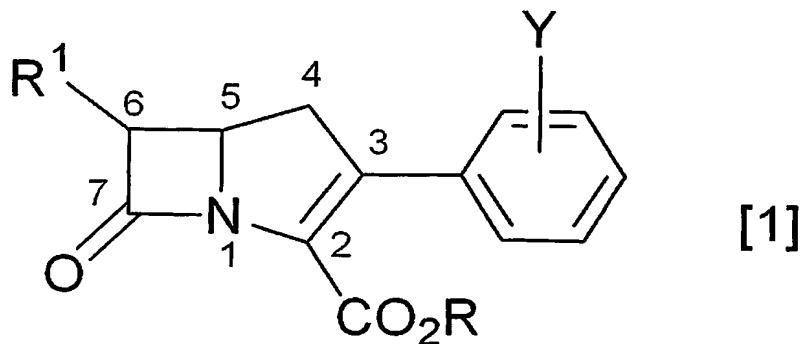
#### 【0043】

本発明のカルバペネム化合物の製造法は、この製造法によって何ら限定されるものではない。

本発明のカルバペネム化合物には、式[1]：

#### 【0044】

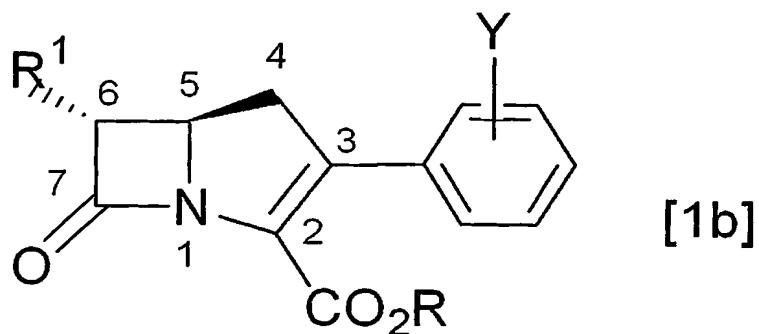
#### 【化9】



に示されるように、母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの5位、6位の不斉炭素に基づく光学異性体が存在する。これらの異性体は便宜上すべて単一の式で示されているが、本発明には各不斉炭素原子に基づくすべての異性体および異性体混合物が含まれる。しかし、好適なものとして、5位の炭素原子がR配位である化合物((5R, 6R)または(5R, 6S))を挙げることができ、さらに好適なものとしては、式[1b]：

#### 【0045】

【化10】

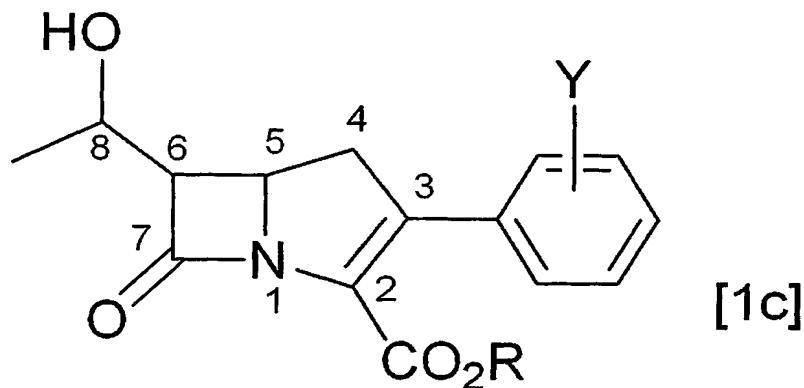


で示される配位を示す化合物が挙げられる。

さらに、R<sup>1</sup>が1-ヒドロキシエチルの場合、式[1c]：

【0046】

【化11】



に示されるように8位においてもR配位のものとS配位の異性体があり、好適なものとしてR配位を挙げることができる。

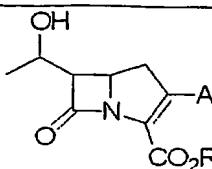
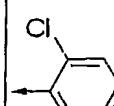
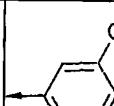
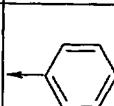
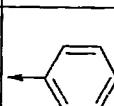
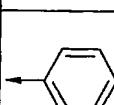
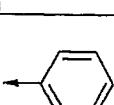
3位側鎖のベンゼン環の置換位置に関しては、いずれの位置で置換された異性体であってもよいが、好適なものとしてはメタ位およびパラ位置換体を挙げることができる。

【0047】

本発明のカルバペネム化合物の具体例として、例えば以下の例示化合物1～32に示した化合物を挙げることができる。

【0048】

【表1】

		
化合物番号	R	A
1	$-\text{CH}_2\text{OCO}-\text{Bu}$	
2	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	
3	$-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\text{Cyclohexyl}$	
4	$-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{Me}-\text{Cyclohexyl}$	
5	$-\text{CH}(\text{Me})\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCOEt}$	
6	$-\text{CH}(\text{Me})\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CO}-\text{Cyclohexyl}$	
7	$-\text{CH}(\text{Me})\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{Ac}$	
8	$-\text{CH}_2\text{OCO}-\text{Bu}$	

【0049】

【表2】

化合物番号	R	A
9	$-\text{CH}_2\text{OCOEt-Bu}$	
10	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	
11	$-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cyclohexyl}$	
12	$-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}(\text{Me})\text{Cyclohexyl}$	
13	$-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}(\text{Me})\text{COOEt}$	
14	$-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}(\text{Me})\text{COOEt}$	
15	$-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cyclohexyl}$	
16	$-\text{CH}_2\text{OCOEt-Bu}$	

【0050】

【表3】

化合物番号	R	A
17	$-\text{CH}_2\text{OCOEt-Bu}$	
18	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	
19	$-\text{CH}_2\text{OC(=O)CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	
20	$-\text{CH}_2\text{OC(=O)C}_6\text{H}_5$	
21	$-\text{CH}_2\text{OC(=O)C}_6\text{H}_5$	
22	$-\text{CH}_2\text{OCOEt-Bu}$	
23	$-\text{CH}_2\text{OC(=O)C}_6\text{H}_5$	
24	$-\text{CH}_2\text{OC(=O)C}_6\text{H}_5$	

【0051】

【表4】

化合物番号	R	A	Chemical Structure:
25	-H		
26	-H		
27	-H		
28	-H		
29	-H		
30	-H		
31	-H		
32	-H		

## 【0052】

これら例示した化合物においては前述したように立体異性体が存在、またそれ

以外にも不斉炭素原子に基づく立体異性体が存在するが、例示化合物はすべての異性体を含むものである。

### 【0053】

#### 【実施例】

次に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はもちろんこれらによって何ら限定されるものではない。

### 【0054】

なお以下の実施例で用いている略号の意味は次の通りである。

DMF：ジメチルホルムアミド

Et：エチル基

THF：テトラヒドロフラン

PNB: p-ニトロベンジル基

ATR：全反射吸収法

### 【0055】

#### 実施例 1

### 【0056】

## 【化12】



4-ニトロベンジル(5R,6S)-3-(4-エトキシフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート(1.39g)のTHF(28mL)溶液を氷冷し、炭酸水素ナトリウムのイオン交換水(28mL)溶液、10%パラジウム炭素[50%含水](0.14g)を加えた後、常圧にて水素に置換し、同温度で3時間攪拌した。不溶物をセライトで濾別し、濾液にクロロホルム(80mL)を加え有機層と分離した後、イオン交換水20mLにて抽出した。分離抽出した水溶液を減圧下に1時間おいて有機溶媒を除去した後、C18逆相カラムクロマトグラフィー(Wakosil C18 逆相カラム、移動相；イオン交換水/THF)にて精製後凍結乾燥し、(5R,6S)-3-(4-エトキシフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩(0.44g、収率42%)を得た。

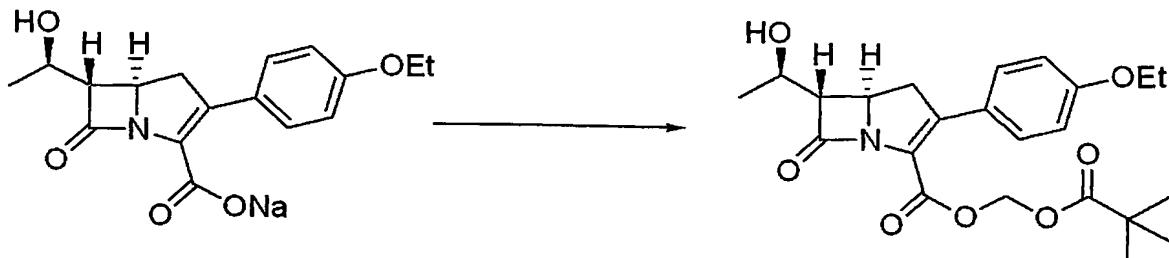
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.20(d, 3H, J=6.4Hz), 1.26(t, 3H, J=6.8Hz), 2.95(dd, 1H, J=17.2Hz, 10.0Hz), 3.25(dd, 1H, J=17.2Hz, 8.4Hz), 3.35-3.38(m, 1H), 4.02(q, 2H, J=6.8Hz), 4.12-4.17(m, 2H), 6.83(d, J=8.8Hz, 2H), 7.16(d, J=8.8Hz, 2H)

## 【0057】

## 実施例2

## 【0058】

## 【化13】



実施例1で得られた(5R,6S)-3-(4-エトキシフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム

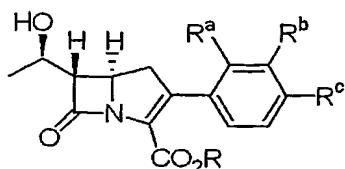
塩(0.2g)の乾燥DMF溶液を氷冷し、ピバロイルオキシメチルヨーダイド(0.14g)を加え同温度で90分攪拌した。反応液に酢酸エチルと氷水を加えて分液し、有機層を冷食塩水洗浄(4回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)により精製し、[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシメチル (5R, 6S)-3-(4-エトキシフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート(0.15g、収率60%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19(s, 9H), 1.36(d, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.41(t, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.81(d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.18-3.31(m, 3H), 4.05(q, 2H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.23-4.28(m, 2H), 5.79(d, 1H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.88(d, 1H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 6.81(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.35(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

実施例1および実施例2と同様にして、以下の表に示す化合物を得た。

【0059】

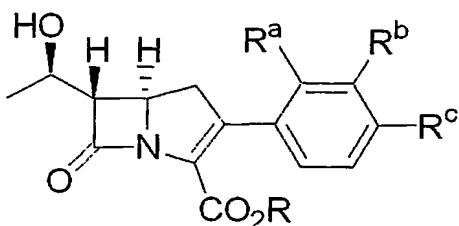
【表5】



	実施例3	実施例4	実施例5
R <sup>a</sup>	-H	-H	-H
R <sup>b</sup>	-OE t	-OE t	-H
R <sup>c</sup>	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>
R	-Na	-CH <sub>2</sub> OCO t -Bu	-Na
物性データ	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, D <sub>2</sub> O) δ 1.25 (d, 3H Cl <sub>3</sub> ) δ 1.18 (s, 9z) 0) δ 1.19 (dd, 3H, J= 6.4Hz), 1.30 (t, 1.30H), 1.37 (d, 3H, J= 6.4Hz), 2.9 (t, 3H, J= 7.0H), 3.02 (dd, 1H, J= 7.0Hz), 3.02 (dd, 1H, J= 7.0Hz, J= 6.3Hz), 1.41 (t, 3H, J= 7.0Hz), 1.41 (t, 3H, J= 7.0Hz), 1.73 (d, 1H, J= 16.9Hz, 9.8), 1.73 (d, 1H, J= 16.9Hz, 9.8), 3.35 (dd, 1H, J= 4.9Hz), 3.35 (dd, 1H, J= 4.9Hz), 3.17- 3.48 (2q, 2H, J= 7.0Hz), 3.17- 3.48 (2q, 2H, J= 7.0Hz), 4.05 (q, 1H), 4.05 (q, 1H), 4.24- 4.31 (m, 2H), 4.24- 4.31 (m, 2H), 4.16- 4.28 (m, 2H), 4.16- 4.28 (m, 2H), 5.86 (d, 1H, J= 5.5Hz), 5.86 (d, 1H, J= 5.5Hz), 6.83- 6.95 (m, 3H), 6.83- 6.95 (m, 3H), 7.21- 7.29 (m, 5H), 7.21- 7.29 (m, 5H), 6.83- 6.92 (m, 1H) (m, 1H), 6.99- 7.26 (m, 1H) (m, 1H)	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.18 (s, 9z) 0) δ 1.19 (dd, 3H, J= 4.0Hz, 6.4Hz), 2.9 (t, 3H, J= 6.3Hz), 1.41 (t, 3H, J= 7.0Hz), 1.41 (t, 3H, J= 7.0Hz), 1.73 (d, 1H, J= 16.8Hz, 10Hz), 1.73 (d, 1H, J= 16.8Hz, 8.4Hz), 3.32 (dd, 1H, J= 16.8Hz, 8.4Hz), 3.32 (dd, 1H, J= 16.8Hz, 8.4Hz), 3.30 (m, 3H), 4.01-4.22 (m, 2H), 4.01-4.22 (m, 2H), 7.1 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.1 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.31 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.31 (d, J= 8.4Hz, 2H), 5.78 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.05 (q, 1H), 4.05 (q, 1H), 4.24- 4.31 (m, 2H), 4.24- 4.31 (m, 2H), 4.16- 4.28 (m, 2H), 4.16- 4.28 (m, 2H), 5.86 (d, 1H, J= 5.5Hz), 5.86 (d, 1H, J= 5.5Hz), 6.83- 6.95 (m, 3H), 6.83- 6.95 (m, 3H), 7.21- 7.29 (m, 5H), 7.21- 7.29 (m, 5H), 6.83- 6.92 (m, 1H) (m, 1H), 6.99- 7.26 (m, 1H) (m, 1H)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 1.19 (dd, 3H, J= 4.0Hz, 6.4Hz), 2.9 (t, 3H, J= 6.3Hz), 1.41 (t, 3H, J= 7.0Hz), 1.41 (t, 3H, J= 7.0Hz), 1.73 (d, 1H, J= 16.8Hz, 10Hz), 1.73 (d, 1H, J= 16.8Hz, 8.4Hz), 3.32 (dd, 1H, J= 16.8Hz, 8.4Hz), 3.32 (dd, 1H, J= 16.8Hz, 8.4Hz), 3.30 (m, 3H), 4.01-4.22 (m, 2H), 4.01-4.22 (m, 2H), 7.1 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.1 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.31 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.31 (d, J= 8.4Hz, 2H), 5.78 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.05 (q, 1H), 4.05 (q, 1H), 4.24- 4.31 (m, 2H), 4.24- 4.31 (m, 2H), 4.16- 4.28 (m, 2H), 4.16- 4.28 (m, 2H), 5.86 (d, 1H, J= 5.5Hz), 5.86 (d, 1H, J= 5.5Hz), 6.83- 6.95 (m, 3H), 6.83- 6.95 (m, 3H), 7.21- 7.29 (m, 5H), 7.21- 7.29 (m, 5H), 6.83- 6.92 (m, 1H) (m, 1H), 6.99- 7.26 (m, 1H) (m, 1H)

【0060】

【表6】



	実施例 6	実施例 7	実施例 8
R <sup>a</sup>	-H	-H	-H
R <sup>b</sup>	-H	-H	-H
R <sup>c</sup>	-OCF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
R	-CH <sub>2</sub> OCO t-Bu	-Na	-CH <sub>2</sub> OCO t-Bu
物性データ	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (s, 9H), 1.31 (d, 3H, J=6.4Hz), 1.77 (d, 3H, J=4.8Hz), 3.15 (d, 1H, J=5.6Hz), 4.26-4.33 (m, 3H), 5.77 (d, 1H, J=5.6Hz), 7.19 (d, J=8.0Hz), 7.39 (d, J=8.0Hz, 2H)</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.09 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.18 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 2.99 (dd, 1 H, J = 5.7 Hz), 3.05 (dd, 1 H, J = 5.6 Hz), 3.18 (s, 1 H), 4.21-4.31 (m, 2 H, J = 2.8, 6.6 Hz), 4.93 (d, 1 H, J = 5.0 Hz), 5.77 (d, 1 H, J = 6.95 Hz), 6.95 (br. d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.29-7.31 (m, 2 H).</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.19 (s, 9 H), 1.37 (d, 3 H, J = 6.3 Hz), 1.90 (br. d, 1 H, J = 4.0 Hz), 2.36 (s, 3 H), 3.21 (dd, 1 H, J = 9.8, 18.3 Hz), 3.24 (dd, 1 H, J = 2.8, 6.8 Hz), 3.31 (dd, 1 H, J = 8.9, 18.3 Hz), 3.80-3.88 (m, 1 H, J = 8.9, 18.3 Hz), 3.90-3.97 (m, 1 H, J = 5.5 Hz), 4.21-4.31 (m, 2 H, J = 5.5 Hz), 5.77 (d, 1 H, J = 5.5 Hz), 5.87 (d, 1 H, J = 5.5 Hz), 7.16 (br. d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.26 (br. d, 2 H, J = 8.2 Hz).</p>
LCMS (EI)	288 (M+1 <sup>+</sup> ).		402 (M+1 <sup>+</sup> ).

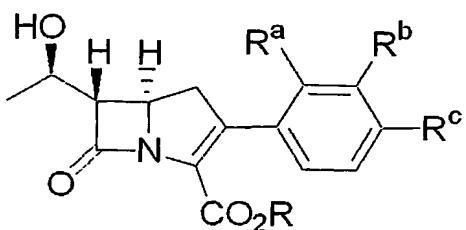
特願2003-125016

ページ： 35/

【0061】

出証特2004-3040193

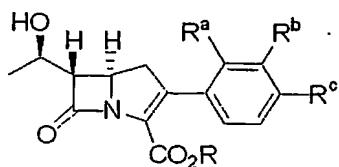
【表7】



	実施例9	実施例10	実施例11
R <sup>a</sup>	-H	-H	-H
R <sup>b</sup>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
R <sup>c</sup>	-H	-H	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
R	-Na	-CH <sub>2</sub> OCO t-Bu	-Na
物性データ	<p><sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) δ 1.15 (d, 3 H, J = 6.4 Hz), 2.1, 1.37 (d, 3 H, J = 6, s, 3 H), 2.91 (d, 6.2 Hz), 2.35 (s, 1 H, J = 9.7, 13 Hz), 3.15-3.36 (m, 6.8 Hz), 3.27 (dd, 3 H), 4.23-4.33 (m, 1 H, J = 8.4, 16.2 Hz), 5.77 (d, 1 H, J = 5.5 Hz), 5.85 (d, 1 H, J = 2.8, 6.0 Hz) 8 Hz), 3.35 (dd, 1 H, J = 5.5 Hz), 7.12-7.24 (m, 4 H).</p> <p>IR (ATR) 2974, 1751, 1481, 1458, 1340, 1267, 1182, 1120, 1095, 1022, 980, 780, 1223, 1134, 1005, 731, 696 cm<sup>-1</sup>.</p> <p>LCMS (EI) 402 (M+1)<sup>+</sup>.</p> <p>LCMS (EI) 288 (M+1)<sup>+</sup>.</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.18 (s, 9H) z) δ 1.09 (d, 3 H, J = 6.3 Hz), 2.81 (dd, 1 H, J = 9.8, 15.7 Hz) d, 1 H, J = 8.3 Hz), 3.03 (dd, 1 H, J = 8.5, 15.7 Hz), 3.08 (dd 1 H, J = 2.8, 6.6 Hz), 3.18 (s, 3 H), 3.81 H, J = 2.8, 6.0 Hz) J = 5.5 Hz), 7.12-7.38 (m, 1 H), 3.91-3 z), 4.06-4.18 (m, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 6.98-7.15 (m, 2 H), 4.94 (d, 1 H, J = 4.9 Hz), 7.09 (br. IR (ATR) 2974, 1751, 1481, 1458, 1340, 1267, 1182, 1120, 1095, 1022, 980, 780, 1223, 1134, 1005, 731, 696 cm<sup>-1</sup>.</p> <p>LCMS (EI) 402 (M+1)<sup>+</sup>.</p> <p>LCMS (EI) 288 (M+1)<sup>+</sup>.</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.09 (d, 3 H, J = 6.3 Hz), 2.81 (dd, 1 H, J = 9.8, 15.7 Hz) d, 1 H, J = 8.3 Hz), 3.03 (dd, 1 H, J = 8.5, 15.7 Hz), 3.08 (dd 1 H, J = 2.8, 6.6 Hz), 3.18 (s, 3 H), 3.81 H, J = 2.8, 6.0 Hz) J = 5.5 Hz), 7.12-7.38 (m, 1 H), 3.91-3 z), 4.06-4.18 (m, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 6.98-7.15 (m, 2 H), 4.94 (d, 1 H, J = 4.9 Hz), 7.09 (br. IR (ATR) 2974, 1751, 1481, 1458, 1340, 1267, 1182, 1120, 1095, 1022, 980, 780, 1223, 1134, 1005, 731, 696 cm<sup>-1</sup>.</p> <p>LCMS (EI) 402 (M+1)<sup>+</sup>.</p> <p>LCMS (EI) 3491, 3342, 2980, 2922, 2891, 1780, 1742, 1585, 1516, 1379, 1306, 1248, 1213, 1159, 1138, 1099, 1068, 962, 933, 847, 816, 783, 708, 677, 638 cm<sup>-1</sup>.</p> <p>LCMS (EI) 318 (M+1)<sup>+</sup>.</p>

【0062】

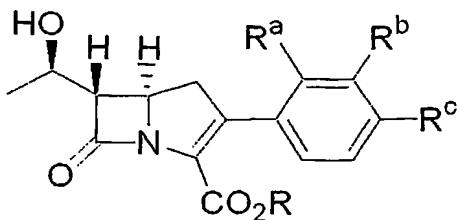
【表8】



	実施例12	実施例13	実施例14
R <sup>a</sup>	-H	-H	-H
R <sup>b</sup>	-H	-H	-H
R <sup>c</sup>	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-Cl	-Cl
R	-CH <sub>2</sub> OCO t-Bu	-Na	-CH <sub>2</sub> OCO t-Bu
物性データ	<p><sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.19 (s, 9 H), 1.37 (d, 3 H, J = 6.3 Hz), 1.83 (d, 1 H, J = 6.9 Hz, 9.8 Hz), 2.94 (dd, 1 H, J = 1 Hz), 3.22 (dd, 1 H, J = 4.8 Hz), 3.26 (dd, 1 H, J = 2.7, 6.9 Hz), 3.33 (dd, 1 H, J = 8.9, 18.3 Hz), 3.55-3.65 (m, 1 H), 3.74 (d, 1 H, J = 4.8 Hz), 3.85 (m, 3 H), 4.08-4.20 (m, 1 H), 4.23-4.33 (m, 1 H), 5.77 (d, 1 H, J = 5.5 Hz), 5.87 (dd, 1 H, J = 5.5 Hz), 7.16-7.21 (m, 2 H), 7.21-7.27 (m, 2 H), 7.31-7.38 (m, 4 H).</p> <p>LCMS (EI) 432 (M+1<sup>+</sup>).</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.17 (d, 3H, J=6.4Hz), 1.37 (d, 3H, J=6.3 Hz), 1.83 (d, 1H, J=6.9Hz, 9.8Hz), 2.94 (dd, 1H, J=1 Hz), 3.30 (dd, 1H, J=4.8Hz), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.55 (m, 3H), 4.08-4.20 (m, 2H), 4.23-4.33 (m, 1H), 5.76 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.87 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 4H).</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, J=6.3 Hz), 1.74 (d, 1H, J=4.8Hz), 3.14-3.35 (m, 3H), 4.19-4.34 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 2H), 5.76 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.87 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.22-7.35 (m, 4H)</p>

【0063】

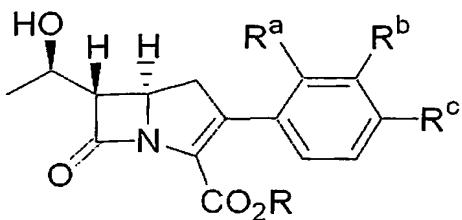
【表9】



	実施例15	実施例16	実施例17
R <sup>a</sup>	-H	-H	-H
R <sup>b</sup>	-H	-H	-F
R <sup>c</sup>	-F	-F	-H
R	-Na	-CH <sub>2</sub> OCO t-Bu	-Na
物性データ	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 1.03 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.80 (dd, 1H, J=16.8Hz, 8.4Hz), 3.14 (dd, 1H, J=16.8Hz, 8.4Hz), 3.21–3.23 (2H), 5.76 (d, 1H, J=5.4Hz), 6.79–6.85 (m, 2H), 7.06 (m, 2H)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.18 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, J=6.4Hz), 3.17–3.33 (m, 3H), 4.25–4.32 (m, 1H, J=16.8Hz, 10Hz), 5.87 (d, 1H, J=5.4Hz), 6.99–7.06 (m, 2H), 7.33–7.37 (m, 2H)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 1.18 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.96 (dd, 1H, J=16.8Hz, 8.4Hz), 3.24 (dd, 1H, J=16.8Hz, 8.4Hz), 3.39–3.40 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 6.92–7.04 (m, 3H), 7.20–7.24 (m, 1H)

【0064】

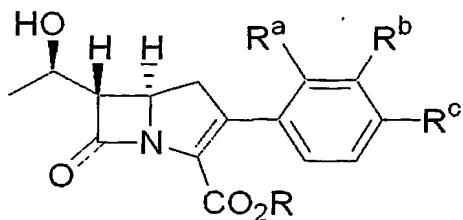
【表10】



	実施例18	実施例19	実施例20
R <sup>a</sup>	-H	-F	-F
R <sup>b</sup>	-F	-H	-H
R <sup>c</sup>	-H	-H	-H
R	$-\text{CH}_2\text{OCO}\text{t-Bu}$	-Na	$-\text{CH}_2\text{OCO}\text{t-Bu}$
物性データ	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.18 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.80 (d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.16 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.34 (m, 3H), 4.24–4.33 (m, 2H), 5.76 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.86 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.02–7.12 (m, 3H), 7.30–7.32 (m, 1H)	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 1.17 (d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.85 (dd, 1H, $J=16.4\text{Hz}$ , 9.6Hz), 3.29 (dd, 1H, $J=16.4\text{Hz}$ , 3.14 Hz), 3.35–3.37 (m, 2H), 4.08–4.19 (m, 2H), 6.97–7.06 (m, 2H), 7.14–7.19 (m, 2H)	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.17 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.74 (d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.14 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.36 (m, 3H), 4.27–4.37 (m, 2H), 5.72 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.81 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.04–7.34 (m, 4H)

【0065】

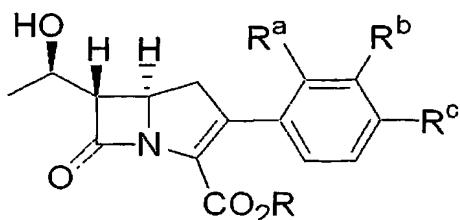
【表11】



	実施例21	実施例22	実施例23
R <sup>a</sup>	-H	-H	-H
R <sup>b</sup>	-H	-H	-H
R <sup>c</sup>	-CN	-CN	-SO <sub>2</sub> NHMe
R	-Na	-CH <sub>2</sub> OCO t-Bu	-Na
物性データ	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, D <sub>2</sub> O) δ 1.16 (d, 3H, J=6.4Hz), 1.18 (s, 9H), 1.30, 2.97 (dd, 1H, J=16.9Hz), 3.31 (dd, 1H, J=16.9Hz, 8.5Hz), 3.40 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.52-7.80 (m, 2H)	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.18 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, J=6.3Hz), 1.78 (br-s, 1H), 3.15-3.40 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 5.76 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.86 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.60-7.68 (m, 2H)	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, D <sub>2</sub> O) δ 1.26 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.50 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H, J=16.9Hz, 9.9Hz), 3.43 (dd, 1H, J=16.9Hz, 8.5Hz), 3.47-3.53 (m, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 7.50 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.75 (d, 2H, zJ=8.6Hz)

【0066】

【表12】



	実施例24	実施例25
R <sup>a</sup>	-H	-H
R <sup>b</sup>	-H	-H
R <sup>c</sup>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
R	-Na	-CH <sub>2</sub> OCO t-Bu
物性データ	<p><sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) δ 1.16 (d, 3 H, J = 6.4 Hz), 2.91 (dd, 1 H, J = 9.5, 17.0 Hz), 3.26 (dd, 1 H, J = 8.8, 16.9 Hz), 3.29 (s, 3 H), 3.33 (dd, 1 H, J = 2.6, 6.0 Hz), 3.66–3.69 (m, 2 H), 4.06–4.17 (m, 4 H), 6.81–6.91 (m, 2 H), 7.17–7.22 (m, 2 H).</p> <p>IR (ATR) 1781, 1585, 1511, 1456, 1383, 1288, 1250, 1219, 1192, 1138, 1124, 1068, 1035, 924, 860, 827, 802, 777, 710 cm<sup>-1</sup>.</p> <p>LCMS (EI) 348 (M+1<sup>+</sup>).</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.20 (s, 9H), 1.37 (d, 3 H, J = 6.4 Hz), 3.20–3.28 (m, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 3.74–3.77 (m, 2 H), 4.12–4.16 (m, 2 H), 5.79 (d, J = 5.5 Hz), 5.88 (d, J = 5.5 Hz), 6.87–6.92 (m, 2 H), 7.33–7.39 (m, 2 H).</p> <p>IR (ATR) 2974, 1774, 1751, 1604, 1510, 1456, 1340, 1248, 1182, 1124, 1093, 1022, 978, 829, 767 cm<sup>-1</sup>.</p> <p>LCMS (EI) 462 (M+1<sup>+</sup>).</p>

【0067】

**【発明の効果】**

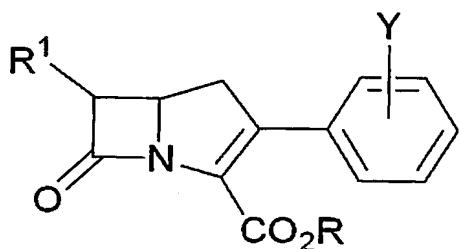
本発明によって、広範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌（P R S P）や $\beta$ -ラクタマース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌（B L N A R）などペニシリン結合蛋白（P B P）変異にともない既存 $\beta$ -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有し、経口吸収性の高い $\beta$ -ラクタム薬剤を提供することができる。

**【書類名】** 要約書

**【要約】**

**【課題】** 広範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌（P R S P）や $\beta$ -ラクタマース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌（B L N A R）などペニシリン結合蛋白（P B P）変異にともない既存 $\beta$ -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有し、経口吸収性の高い $\beta$ -ラクタム薬剤を提供する。

**【解決手段】** 式 [1] :



で表される新規なカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

**【選択図】** なし

**認定・付加情報**

特許出願の番号 特願2003-125016  
受付番号 50300721377  
書類名 特許願  
担当官 第五担当上席 0094  
作成日 平成15年 5月 1日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】 平成15年 4月30日

次頁無

特願 2003-125016

出願人履歴情報

識別番号 [000183370]

1. 変更年月日 1990年 8月 9日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号  
氏名 住友製薬株式会社